

ARTÍCULO ORIGINAL

Valor del lactato sérico como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis

Value of serum lactate as a prognostic factor for mortality in patients with sepsis

Jesús Téllez Benítez¹

¹Postgrado en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa (Encarnación, Paraguay)

RESUMEN

Introducción: el lactato sérico constituye uno de los biomarcadores más importantes en la sepsis.

Objetivos: determinar el valor del lactato y su vinculación con la mortalidad en los pacientes con sepsis de cualquier origen y compararlos secundariamente con otras escalas.

Metodología: se aplicó un diseño de casos (pacientes adultos con sepsis y óbito) y controles (pacientes adultos con sepsis vivos al alta) en Servicio de Clínica Médica, Servicio de Terapia Intensiva de Adultos y Departamento de Urgencias del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) en los años 2015 a 2016.

Resultados: se incluyeron 101 pacientes, 34 óbitos (casos) y 67 vivos (controles). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el sexo y la media de edad entre casos y controles. Los focos infecciosos más frecuentes fueron pulmonar y abdominal. El lactato elevado se halló en 70% de los casos y en 30% de los controles (OR 4,5 IC95% 1,8-11) ($p < 0,001$).

Conclusiones: existe una asociación entre la concentración sérica de lactato al ingreso y la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis, independientemente de la comorbilidad y la edad.

Palabras claves: sepsis, mortalidad, ácido láctico, biomarcadores, infección

ABSTRACT

Introduction: Serum lactate is one of the most important biomarkers of sepsis.

Objectives: To determine the value of lactate and its association with mortality in patients with sepsis of any origin and to compare it secondarily with other scales.

Methodology: A case (adult patients with sepsis and death) and control (adult patients with sepsis alive at discharge) design was applied in the Clinical Service, Adult Intensive Care Service and the Emergency Department of the National Hospital (Itauguá, Paraguay) from 2015 to 2016.

Results: One hundred one patients, 34 dead (cases) and 67 alive (controls), were included. There were no statistically significant differences in sex and mean age between cases and controls. The most frequent infectious foci were pulmonary and abdominal. High lactate was found in 70% of the cases and in 30% of the controls (OR 4.5 CI95% 1.8-11) ($p < 0.001$).

Conclusions: There is an association between the serum lactate concentration at admission and hospital mortality in patients with sepsis, independently of comorbidity and age.

Keywords: sepsis, mortality, lactic acid, biomarkers, infection

Autor correspondiente:

Dr. Jesús Téllez Benítez

Dirección: Arq. Miguel A. Alfaro c/ Tte. Cañete. Asunción, Paraguay

Teléfono: +595.971511849

Correo electrónico: jesustellez1989@hotmail.com

Artículo recibido: 9 abril 2017

Artículo aceptado: 17 julio 2017

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección o disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del organismo ante una infección. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) <90 mm Hg o presión arterial media (PAM) <70 mm Hg ó una disminución de la PAS >40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión⁽¹⁾. El choque séptico es la hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis es aquella inducida por infección, lactato elevado u oliguria⁽¹⁾.

La evidencia demuestra que la identificación temprana de la sepsis y la implementación de tratamientos precoces mejoran los resultados y disminuyen la mortalidad relacionada con la sepsis⁽²⁾. La reanimación cuantitativa temprana aumenta la supervivencia de los pacientes que presentan choque séptico. La reanimación dirigida a los objetivos fisiológicos para el período inicial de 6 horas está asociada con una reducción absoluta de 15,9% en la tasa de mortalidad de 28 días de observación⁽²⁾.

El posible rol de los biomarcadores para el diagnóstico de infección en pacientes que presentan sepsis grave permanece indefinido. Aún no se ha demostrado la utilidad de los niveles de procalcitonina o la proteína C reactiva para distinguir las características inflamatorias agudas de la sepsis de otras causas de inflamación generalizada, por ej., posoperatoria u otras formas de choque⁽³⁾.

Entre los biomarcadores que más interés han despertado en los pacientes con sepsis, el lactato ha sido considerado uno de los más importantes. Muchos estudios han demostrado que su producción es reflejo de procesos celulares y que su aumento es una consecuencia, entre otras causas, de la hipoperfusión de los tejidos. Así, se espera que los pacientes que tengan hipotensión y/o disfunción cardíaca se presenten, además, con hiperlactatemia. En pacientes críticamente enfermos con sepsis, un equilibrio positivo persistente de líquidos está muy fuertemente asociado con un mayor riesgo de muerte. Esta observación apoya la sugerencia que la administración de líquidos debe ser cuidadosamente valorada después la estabilización hemodinámica⁽³⁾.

Sin embargo, en la sepsis hay otros mecanismos que se han implicado en la elevación de los valores séricos de lactato, como la disminución de su depuración o utilización, la estimulación de su producción por mediadores inflamatorios y el aumento de la glucólisis. Sin importar cuál de estos mecanismos prima dentro de la elevación de sus valores, se ha observado en diversos estudios que el lactato sérico aumentado al ingreso de los pacientes se asocia con peor pronóstico⁽⁴⁻⁶⁾. Más recientemente, la investigación se ha enfocado en la depuración del lactato como un marcador pronóstico e incluso como una meta en la reanimación del paciente con sepsis. Se ha demostrado menor mortalidad entre los pacientes que disminuyen los valores de lactato en las primeras horas de ingreso en el hospital⁽⁷⁾.

En su mayoría, los estudios que se han realizado con el lactato incluyen a todos los pacientes sépticos o con sospecha de infección que entran a un centro hospitalario. Dichos estudios se han centrado en reproducir la elevación del lactato y su relación con la mortalidad sin diferenciar entre los pacientes con o sin choque. Existe una subpoblación de pacientes sépticos en quienes no hay signos clínicos evidentes de choque o hipotensión sostenida y en dicha población sería de mucha mayor utilidad la valoración de este biomarcador como factor pronóstico⁽⁸⁻¹¹⁾.

Para una mejor estratificación de la sepsis se han utilizado en todo el mundo los niveles de lactato en suero. La literatura actual demuestra buenos resultados para el uso de lactato sérico como una medida de pronóstico, así como para las decisiones terapéuticas y clasificación clínica para su inclusión en los estudios aleatorizados y la evaluación comparativa⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Es frecuente en las Salas de Clínica Médica asistir a pacientes que de alguna u otra forma cuentan con algún tipo de infección capaz de llegar a una sepsis, sepsis grave o shock séptico, de ahí el propósito de

que esta investigación provea un predictor de formas graves de infección⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Los objetivos fueron describir las características demográficas, clínicas y focos sépticos. Además, analizar los factores de riesgo de mortalidad por sepsis: lactato sérico, scores SOFA y APACHE II, PCR, glicemia, albúmina en la predicción de la mortalidad por sepsis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico: casos y controles

Lugar de investigación: Salas de internación del Servicio de Clínica Médica, Servicio de Terapia Intensiva de Adultos y Departamento de Urgencias del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay).

Periodo de estudio: Año 2015 - 2016

Población enfocada: varones y mujeres mayores de edad que ingresaron al Hospital Nacional con sepsis.

Población accesible:

Casos: sujetos que fallecieron por sepsis.

Controles: pacientes que presentaron sepsis y fueron dados de altas vivos.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes portadores de sepsis de cualquier foco
2. Toma de muestra del lactato sérico dentro de las 6 horas de diagnóstico de sepsis.
3. Portadores de infección según los criterios estandarizados de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).
4. Internación de al menos 48 horas
5. Pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.
6. Sepsis de origen extra e intrahospitalaria

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no poseen los estudios básicos desde el inicio de la enfermedad
2. Expedientes clínicos incompletos.
3. Sepsis por agentes virales y hongos.
4. Toma de primera muestra de lactato posterior a las 6 horas de diagnóstico

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos

Variables:

Independientes: edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, etilismo, tabaquismo, pacientes en corticoterapia e inmunosupresores, portadores de HIV, escalas de SOFA y APACHE II, foco infeccioso, agente infeccioso bacteriano, lactato sérico, PCR, TP, TTPA, INR, glicemia, albúmina, plaquetas, creatinina
Dependiente: estado al alta (vivo – óbito)

Reclutamiento y gestión de datos: se recurrió al archivo para la extracción de las variables. Las mismas se describieron y analizaron con el programa estadístico Epi Info 7[®]. Se calculó el OR (IC 95%) y se consideró significativa toda $p < 0,05$. Para analizar la diferencia en la media o mediana de las variables cuantitativas se usaron las pruebas de ANOVA y Kruskal Wallis, respectivamente.

Cálculo de tamaño de muestra: se utilizó el programa estadístico Epi Dat 3.1[®] Se esperó una media \pm DE de lactato $50,5 \pm 37,6$ mg/dL en los casos y $32,6 \pm 20,3$ mg/dL en los controles⁽²⁰⁾. Para un nivel de confianza 95%, diferencia de medias esperada de 17, potencia 80%, el tamaño mínimo fue de 50 casos y 50 controles.

Hipótesis nula: no existe diferencia estadísticamente significativa en la media de lactato entre casos y controles. La hipótesis alternativa fue: la media de lactato es estadísticamente mayor en los casos.

Aspectos éticos: por tratarse de un estudio retrospectivo basado en revisión de expedientes clínicos no se tuvo contacto directo con los pacientes y no se requirió consentimiento informado. No se discriminó a los sujetos por cuestiones raciales ni de género. Se mantuvo la confidencialidad de los datos. No existen conflictos de interés comercial. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 101 pacientes, 34 óbitos (casos) y 67 vivos (controles). La distribución por sexo no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,2$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de edad entre caso y controles (tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con sepsis (n 101)

	Casos	Controles	Valor p
Sexo masculino (n 46)	13(28%)	33(72%)	0,2*
Sexo femenino (n 55)	21(38%)	34(62%)	
Edad media (años)	53±18	50±18	0,4**

*prueba χ^2 **prueba Anova

Los focos infecciosos más frecuentes fueron pulmonar y abdominal (tabla 2).

Tabla 2. Focos infecciosos de pacientes con sepsis (n 101)

Foco infeccioso	Frecuencia	Porcentaje
Pulmonar	37	36,63%
Abdomen	27	26,73%
Piel y partes blandas	14	13,86%
Encéfalo	12	1,88%
Urinario	7	6,93%
Ginecológico	2	1,98%
Articular	1	0,99%
Sangre	1	0,90%

El lactato alto resultó un factor de riesgo de mortalidad ya que encontró en 51% de los casos vs. 49% de los controles (OR 4,5 IC95% 1,8-11) ($p < 0,001$) (tabla 3)

Tabla 3. Niveles de lactato en pacientes sépticos con respecto al alta (n 101)

Lactato sérico	Óbito (n 34)	Vivo (n 67)
Alto (n 47)	24 (51%)	23 (49%)
Normal (n 54)	10 (19%)	44 (81%)

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (tabla 4).

Tabla 4. Comorbilidades detalladas de pacientes con sepsis (n 101)

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Sin comorbilidades	39	38,6
Hipertensión arterial	27	26,7
Hipertensión arterial y diabetes mellitus	16	15,8
Diabetes mellitus	8	7,9
Infección por VIH	6	5,9
Obesidad	4	3,9
Lupus eritematoso sistémico	1	0,9

La determinación de SOFA Y APACHE II elevado en los controles (óbitos) con respecto a los casos (vivos) representó un factor pronóstico de mortalidad estadísticamente significativo (tabla 5).

Tabla 5. Escalas y biomarcadores en pacientes sépticos

Variables	Casos	Controles	Valor p
PCR (media)	18,8	24,7	0,6*
Glicemia (mediana)	130	124	0,4**
Albúmina (media)	22	19	0,05*
SOFA (mediana)	2	4	<0,001**
APACHE (media)	11	16	<0,001*

*ANOVA

**Kruskall-Wallis

DISCUSIÓN

El diagnóstico y pronóstico de sepsis es una de las situaciones problemáticas en los servicios médicos. Desde hace más de cinco años se han efectuado consensos para crear criterios diagnósticos y pronósticos en el paciente con sepsis; de esos consensos uno de los más actuales y de mayor importancia es "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2016". Estas guías especifican que la determinación de lactato sérico es útil como marcador del metabolismo anaerobio secundario a hipoperfusión tisular además de otras causas de su elevación específicamente en la sepsis y permite el seguimiento del tratamiento de resucitación inicial con fluidos en todo paciente séptico. Se ha reportado correlación entre los niveles de lactato sérico y la mortalidad por sepsis⁽²¹⁾.

En este estudio se desglosaron cada uno de los pacientes con y sin comorbilidades con niveles de lactato alto y normal teniendo como punto de corte 14,4 mg/dL. Se halló que representa un factor de riesgo de mortalidad pues la presencia de lactato alto resultó en 70% de mortalidad en esta muestra de pacientes. En la literatura revisada no hay una importante correlación clínica del género con el índice de mortalidad y el incremento del lactato. En cuanto a la edad, no hubo diferencia significativa en la media de la edad entre los casos y controles. En otros estudios no ha sido un factor que incremente el riesgo, aunque la edad media es similar a la encontrada en nuestro estudio, que es de 53 años aproximadamente^(1,21).

Encontramos que el lactato sérico mayor a 14,4 mg/dL es sensible para pronosticar mortalidad

pero con un valor predictivo positivo muy bajo ya que no todos los pacientes con cifras superiores al valor de corte tuvieron más probabilidad de fallecer. En la literatura se reporta una sensibilidad baja y una especificidad alta⁽²¹⁾.

Sería importante seguir realizando estudios para la mejora del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno. Esta investigación tiene como debilidad que no evaluó los resultados de los cultivos, los antibióticos y vasopresores utilizados ni la cantidad de fluidos utilizados. Tampoco se dosó la procalcitonina, útil para diferenciar procesos infecciosos de los no infecciosos al ingreso de un paciente grave^(22,23).

Tomando en cuenta los datos obtenidos en este trabajo, se podría considerar que la introducción al esquema de resucitación inicial con la medición de lactato en pacientes con infecciones graves o sepsis y enfermedades asociadas sería fundamental para disminuir la mortalidad^(24,25).

Otro enfoque al estudio del valor del lactato sería la toma del lactato inicial y luego seriada para determinar la predicción de complicaciones y mortalidad. La disminución del lactato y el clearance del lactato del ingreso y el final luego de la resucitación de las primeras 6 hs. con un valor mayor al 10% tiene alto valor predictivo. También se podría haber tomado la SvCO₂ y compararla ya que ésta es el *gold estándar* para guía de reanimación o como también índice global de oxigenación o balance entre DO₂/VO₂. Para mejorar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, se podría incluir el criterio de qSOFA (QUICK Sofa) o SOFA rápido, para identificar pacientes en riesgo de sepsis en sala o en las urgencias fuera de la sala de terapia intensiva. Estos temas deberían investigarse en próximos estudios⁽²⁶⁻³³⁾.

En conclusión, en este estudio se determinó que existe una asociación entre la concentración sérica de lactato al ingreso y la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis independientemente de la comorbilidad y la edad. Los focos sépticos de ingreso más frecuentes son el foco abdominal y el pulmonar. Las escalas de sepsis al ingreso (SOFA y APACHE II) se relacionan en forma significativa con la mortalidad hospitalaria^(24,25).

En base a todos los datos analizados se concluye que sería de gran importancia pronóstica establecer al ingreso una medición de lactato y las escalas de sepsis para un mejor manejo y tratamiento a fin de disminuir la mortalidad en pacientes con esta enfermedad internados en el Hospital Nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36:296-327.
2. Palomba H, Corrêa TD, Silva E, Pardini A, Assuncao MS. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. Einstein (Sao Paulo). 2015 Jul-Sep; 13(3): 357-63.
3. Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. Med Clin (Barc). 2013 Sep 21; 141(6): 246-51.
4. Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Machado FR, Noritomi DT. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. Rev Bras Ter Intensiva. 2013 Oct-Dec; 25(4): 270-8.
5. Orati JA, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis. Rev Bras Ter Intensiva. 2013 Mar; 25(1): 6-11.
6. Moretti D, Ramírez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglini MB. Valor de la procalcitonina al ingreso en terapia intensiva para el diagnóstico y el pronóstico de la sepsis. Med Intensiva. 2013 Apr; 37(3): 156-62.
7. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. Ann Emerg Med. 2005; 45:524-8.
8. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Häberle H, et al. Hyperlactatemia is an

independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015 Apr; 30(2):439.e1-6.

9. Yoo JW, Lee JR, Jung YK, Choi SH, Son JS, Kang BJ, et al. A combination of early warning score and lactate to predict intensive care unit transfer of inpatients with severe sepsis/septic shock. *Korean J Intern Med*. 2015 Jul; 30(4):471-7.

10. American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20:864-74.

11. Valeiro DF, Uchôa da Silva RS. Diagnóstico da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse. *Rev Bras Clín Méd*. 2012 jan-fev; 10(1):5-10.

12. Yoshihara JCh, Okamoto TY, Queiroz Cardozo LT, Dantas de Maio Carrilho CM, Moro Kaus IA, Carvalho LM, et al. Análise descritiva dos pacientes com sepse grave ou choque séptico e fatores de risco para mortalidade. *Semina cienc. biol. saude*. 2011 jul.-dez; 32(2): 127-34.

13. Liñán Ponce JY, Véliz Vilcapoma F. Características clínicas de los pacientes con sepsis severa admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev. Soc. Peru. Med. Interna*. 2008 oct.-dic; 21(4): 139-42.

14. Zanon F, Caovilla JJ, Schwerz Michel R, Vieira Cabeda E, Ceretta DF, Denardin Luckemeyer G, Beltrame C, Posenatto N. Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. *Rev. bras. ter. Intensiva*. 2008 abr.-jun; 20(2): 128-34.

15. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2011 Mar; 57(3):291-5.

16. Gaieski DF, Goyal M. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection: does the lactate level tell the whole story?. *Ann Emerg Med*. 2005 Dec; 46(6):561-2.

17. Reed L, Carroll J, Cummings A, Markwell S, Wall J, Duong M. Serum lactate as a screening tool and predictor of outcome in pediatric patients presenting to the emergency department with suspected infection. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Jul; 29(7):787-91.

18. Lee SW, Hong YS, Park DW, Choi SH, Moon SW, Park JS, Kim JY, Baek KJ. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J*. 2008 Oct; 25(10):659-65.

19. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, Panacek E, Shapiro N. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. *West J Emerg Med*. 2013 Mar; 14(2):168-74.

20. Su CM, Cheng HH, Tsai TC, Hsiao SY, Tsai NW, Chang WN, et al. Elevated serum vascular cell adhesion molecule-1 is associated with septic encephalopathy in adult community-onset severe sepsis patients. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:598762.

21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar; 43(3):304-77.

22. Oedorf K, Day DE, Lior Y, Novack V, Sanchez LD, Wolfe RE, Kirkegaard H, Shapiro NI, Henning DJ. Serum Lactate Predicts Adverse Outcomes in Emergency Department Patients With and Without Infection. *West J Emerg Med*. 2017 Feb; 18(2):258-266.

23. Rebello A, Thabrah MM, Dutta TK, Bobby Z, Harish BN, Mehalingam V. Procalcitonin levels in sepsis and its association with clinical outcome in southern India. *Trop Doct*. 2017 Jan 1:49475517702314.

24. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A, Kukuljac A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad*. 2016 Nov; 45(2):97-103.

25. Hu H, Du X, He Y, Yu C. Application of SOFA score as a predict tool for mortality of delayed admission to ICU on patients with acute respiratory failure. *Am J Emerg Med*. 2017 Feb 15. pii: S0735-6757(17)30122-5.

26. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Jun; 18(3):267-72.

27. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014 Sep 9; 18(5):503.

28. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):315-21.
29. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182(6):752-61.
30. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683-93
31. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74.
32. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
33. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Jul 5. pii: S0891-5520(17)30031-4.